

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-225182

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和61年(1986)10月6日

C 07 D 417/04

7431-4C※

審査請求 未請求 発明の数 1 (全11頁)

⑬ 発明の名称 チアゾール誘導体の製造法

⑭ 特 願 昭60-65320

⑮ 出 願 昭60(1985)3月29日

⑯ 発 明 者 高 瀬 宗 章 東京都練馬区大泉町1丁目24番13号

⑯ 発 明 者 吉 岡 君 友 東京都練馬区貫井1-7番3-110号中村橋コーポ

⑯ 発 明 者 山 崎 宏 亮 茨城県北相馬郡藤代町宮和田926-39

⑰ 出 願 人 全薬工業株式会社 東京都中央区日本橋室町3丁目1番地

⑱ 代 理 人 弁理士 山田 恒光 外1名

最終頁に続く

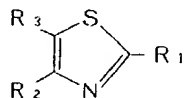
明 細 書

1. 発明の名称

チアゾール誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式 I

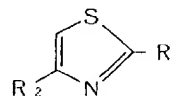


… I

式中、R<sub>1</sub> は水素原子、水酸基、低級アルキル基、アリール基、アシル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アシルアミノ基、メルカプト基或は低級アルキルメルカプト基、  
R<sub>2</sub> は水素原子或は低級アルキル基、  
R<sub>3</sub> は含窒素ヘテロ環残基を示す

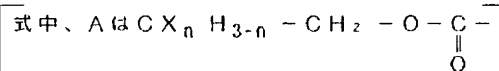
で表わされるチアゾール誘導体の製造法において、

一般式 III



… III

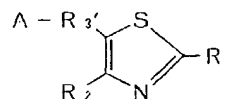
[ 式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> は前記と同じ意味を示す ]  
の化合物と、一般式 A-X'



( X はハロゲン原子、n は 1 ~ 3 の整数 )

X' は X と同一又は異なるハロゲン原子を示す

の化合物と、一般式 R<sub>3</sub>-H [ 式中、R<sub>3</sub> は前記と同じ意味を示す ] の化合物を反応させ、  
一般式 II



… II

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、A は前記と同じ意味を示し、

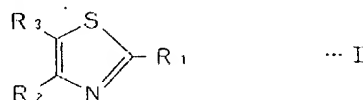
R<sub>3</sub>' は含窒素ヘテロ環のジヒドロ

体残基を示す  
 の化合物を得、一般式Ⅱの化合物とイオウを  
 反応させるか一般式Ⅱの化合物と亜鉛を反応  
 させた後酸化することを特徴とするチアゾール  
 誘導体の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は一般式Ⅰ



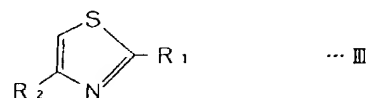
式中、 $R_1$  は水素原子、水酸基、低級アル  
 キル基、アリール基、アシル基、ア  
 ミノ基、低級アルキルアミノ基、ア  
 リールアミノ基、アシルアミノ基、  
 メルカプト基或は低級アルキルメル  
 カプト基、  
 $R_2$  は水素原子或は低級アルキル基、  
 $R_3$  は含窒素ヘテロ環残基を示す

で表わされるチアゾール誘導体の製造法に関す

- 3 -

しかも高収率で得ることに成功し本発明を完成  
 した。

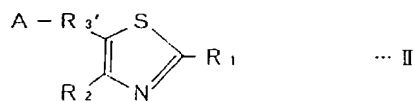
即ち、本発明は一般式Ⅲ



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$  は前記と同じ意味を示す〕  
 の化合物と、一般式  $A-X'$

式中、 $A$  は  $CX_nH_{3-n}-CH_2-O-C(=O)-$   
 $(X$  はハロゲン原子、 $n$  は 1～3 の整  
 数)  
 $X'$  は  $X$  と同一又は異なるハロゲン原  
 子を示す

の化合物と、一般式  $R_3-H$ 〔式中、 $R_3$  は前  
 記と同じ意味を示す〕の化合物を反応させ、一  
 般式Ⅱ



- 5 -

る。

本発明の製造法で得られる一般式Ⅰの化合物  
 のあるものは新規化合物であり又あるものは心  
 筋収縮作用を有し、強心剤として有用である。

〔従来の技術〕

チアゾール誘導体の合成法としては、特公昭  
 58-29953号、特開昭49-49969号、特開昭 59-  
 193878号等に開示のあるチオアミドと $\alpha$ -ハロ  
 カルボニル化合物を反応させて得る方法が一般  
 的である。これらは、いずれも $\alpha$ -ハロカルボ  
 ニル化合物に含窒素ヘテロ環残基を導入してお  
 いてからチオアミドとの反応を行なっている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、含窒素ヘテロ環を含む $\alpha$ -ハ  
 ロカルボニル化合物とチオアミドを反応させて  
 チアゾール誘導体を製造する方法は収率が悪く  
 改善が望まれていた。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは、鋭意研究の結果、5位に含窒  
 素ヘテロ環を有するチアゾール誘導体を簡単に

- 4 -

式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A$  は前記と同じ意味を  
 示し、  
 $R_3'$  は含窒素ヘテロ環のジヒドロ体  
 残基を示す

の化合物を得、一般式Ⅱの化合物とイオウを反  
 応させるか一般式Ⅱの化合物と亜鉛を反応させ  
 た後酸化することを特徴とするチアゾール誘導  
 体の製造法にかかるものである。

本発明の製造法で得られる化合物は前記一般  
 式Ⅰで示されるが、この式中の各記号の定義に  
 使用する語句の意味と例を以下に説明する。

「低級」とは特に限定がなければ炭素数 1～  
 6個を有する基を意味する。

「低級アルキル基」としては、例えばメチル、  
 エチル、 $n$ -プロピル、 $iso$ -プロピル、 $n$ -ブチル、  
 $iso$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -ヘ  
 キシル等の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が挙  
 げられる。

「アリール基」としては、例えばフェニル、  
 トリル、キシリル、メシチル、クメニル、ピフ

- 6 -

エニル及びこれらに低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、シアノ基、ニトロ基、水酸基等が置換している基等が挙げられる。

「アシル基」としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、スクシニル、グルタリル、パルミトイル、アクリロイル、フタロイル等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」とはアミノ基に低級アルキル基が置換したもので、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ヘキシルアミノ等が挙げられる。

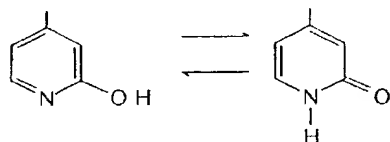
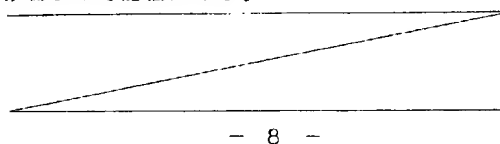
「アリールアミノ基」とはアミノ基にアリール基が置換したもので、アニリノ、トルイジノ、キシリジノ等が挙げられる。

「アシルアミノ基」とはアミノ基にアシル基が置換したもので、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。

「含窒素ヘテロ環残基」は窒素原子を含む5～6員環の単環又は縮合環残基であり、非置換

又は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アルデヒド基、シアノ基、ニトロ基、アシル基、水酸基等が置換している基でもよい。例えば、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、アクリジニル、メチルビリジル、メトキシビリジル、クロロビリジル、ホルミルビリジル、シアノビリジル、ニトロビリジル、アセチルビリジル、ヒドロキシビリジル、メトキシキノリル、メチルビリダジニル、ピペリジノ、ピペラジノ等が挙げられる。

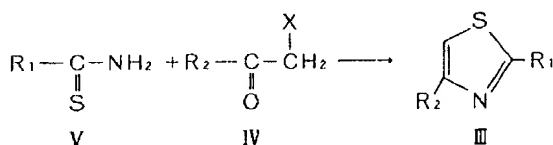
本発明の製造法で得られる化合物のあるものは互変異性体の形で存在する可能性がある。例えば、ビリジン環の窒素原子に隣接する水酸基をもつ一般式Ⅰの化合物は下記の2種類の形で存在する可能性がある。



以上の一般式Ⅰの化合物の定義はこれらの互変異性体をすべて含むものである。

以下に本発明の製造法を詳述する。

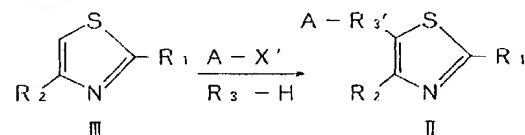
まず、一般式Ⅴで表わされる公知チオアミドと一般式Ⅳで表わされる公知ハロカルボニル化合物を用い、オルガニック・リアクション (Organic Reaction) 第6巻 382頁、ウイリー (Richard H. Wiley) 著1951年、特公昭57-34241号等に記載されている方法で公知一般式Ⅲで表わされるチアゾール誘導体を製造する。



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$  は前記と同じ意味を示す〕

次いで、一般式Ⅲの公知チアゾール誘導体と、

一般式  $A-X'$  [式中、 $A$ 、 $X'$  は前記と同じ意味を示す] の公知化合物及び一般式  $R_3-H$  [ $R_3$  は前記と同じ意味を示す] の公知化合物を反応させ、一般式Ⅱで表わされるチアゾール誘導体を得る。



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $A$ 、 $R_3'$  は前記と同じ意味を示す〕

この反応は、常圧、周囲温度の条件下、ほぼ等モルの一般式Ⅲの化合物と一般式  $A-X'$  の化合物及び等モル以上の一般式  $R_3-H$  の化合物を30分以上、好ましくは1～7時間攪拌するだけで完了する。

又、本反応において使用できる溶媒としては、アセトニトリル等のニトリル類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられるが、含窒素

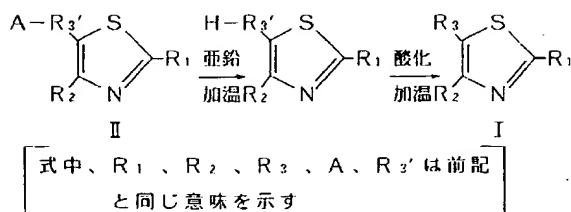
ヘテロ環残基を有する化合物自体を溶媒としてもよい。

含窒素ヘテロ環残基を有する化合物としては、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、アクリジン、フェナジン等、及び低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルデヒド基、アシル基、水酸基等の置換基を有するこれらの含窒素ヘテロ環を有する化合物の誘導体、例えば、3-メトキシピリジン、3-クロロピリジン、ピリジン-3-アルデヒド、ニコチン酸ニトリル、3-アセチルピリジン、ニコチン酸メチル、3-ニトロピリジン、3-ヒドロキシピリジン、6-メトキシキノリン、3-メチルピリダジン等が挙げられる。

次いで、一般式Ⅱの化合物の5位に結合している前記一般式A-X'の残基であるA、即ちハロゲン化エトキシカルボニル基を除去すれば一般式Ⅰの化合物が得られる。

- 11 -

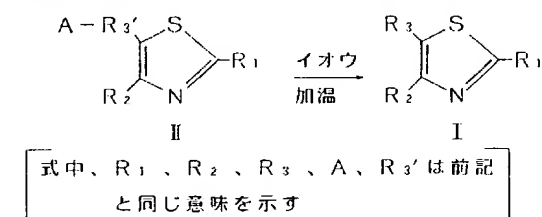
置換基はジヒドロ体残基のままなので、目的とする一般式Ⅰの化合物を得るには、更に酸化させる必要がある。即ち、一般式Ⅱの化合物を過剰の亜鉛と共に常圧、30～80℃で1～4時間、好ましくは50～60℃で2～3時間反応させる。次いで、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(DDQ)等の酸化剤を加え、更に、30～80℃で1～4時間、好ましくは50～60℃で2～3時間攪拌することにより一般式Ⅰの化合物を得ることができる。本反応における溶媒としては、アセトニトリル等のニトリル類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジメチルホルムアミド等のアミド類類を使用することができる。



- 13 -

この反応には種々の方法が考えられるが、以下の方法が一般的である。

一般式Ⅱの化合物とイオウを加温条件下反応させて除去する。即ち、一般式Ⅱの化合物とその5倍量程度の細かくすりつぶしたイオウを、常圧、120～200℃で0.5～8時間、好ましくは140～180℃で1～5時間、加温攪拌することにより一般式Ⅰの化合物を得ることができる。この場合、溶媒は通常使用しなくてもよいが、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用いてもよい。溶媒を用いる場合、イオウの量は一般式Ⅱの化合物の半量程度でよい。



或は、一般式Ⅱの化合物と亜鉛を加温条件下反応させて除去してもよい。この場合、5位の

- 12 -

一般式Ⅰ、一般式Ⅱの化合物の精製は、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン等のケトン類、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル等のカルボン酸エステル類、ベンゼン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類等による再結晶法で行なうことができる。

或は、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィー又は薄層クロマトグラフィーで行なってもよい。この際用いるシリカゲルとしては、カラムクロマトグラフィーの場合100～200メッシュのもの、例えばワコーゲルC-200（和光純薬製）、フラッシュカラムクロマトグラフィーの場合、細孔径40～63μmのもの、例えばシリカゲル60（Ar19385）（米メルク社製）、薄層クロマトグラフィーの場合、254nmで蛍光発色するように調製された細孔径平均60Åのもの、例えば、メルクTLCプレートシリカゲル60F<sub>254</sub>（米メルク社製）等を用いることができる。

- 14 -

ク社製)が好ましい。

なお、一般式Ⅱの化合物の精製は行なわずに次の反応に利用してもよい。

又、場合によっては一般式Ⅰの化合物の中でも特に簡単にしかも高収率で得ることのできる置換基R<sub>1</sub>、例えば水酸基を有する化合物を製造してから常法で変換し他の置換基R<sub>1</sub>としてもよい。

本発明の製造法で得られる一般式Ⅰの化合物としては、例えば以下の化合物等が挙げられる。

- 4-メチル-5-(4-ピリジル)-チアゾール
- 4-メチル-5-(4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロン
- 4-メチル-5-(3-メチル-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロン
- 4-メチル-5-(3-クロロ-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロン
- 4-メチル-5-(3-シアノ-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロン
- 4-メチル-5-(3-ホルミル-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロン

- 15 -

- 4-メチル-5-(4-ピリジル)-チアゾール-2-アニリド
- 2-アセチル-4-メチル-5-(4-ピリジル)-チアゾール
- 2-メルカプト-4-メチル-5-(4-ピリジル)-チアゾール
- 2-エチルメルカプト-4-メチル-5-(4-ピリジル)-チアゾール

[作 用]

本発明の製造法によると従来の製造法と比較して①出発物質の入手が容易、②反応操作が簡単、③目的化合物の収率が良い、等工業的に優れている。

例えば、特開昭 59-193878号に開示されている2-ヒドロキシ-4-メチル-5-(4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロン(実施例35)を製造する場合、特開昭 59-193878号の出発物質である1-(4-ピリジル)-2-プロパノンは入手し難いが、本発明の出発物質であるクロロアセトン入手し易い。又、特開昭 59-193878号の製造法では出

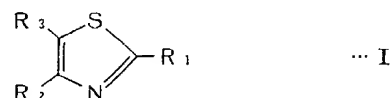
- 17 -

- 4-メチル-5-(3-アセチル-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロン
- 4-メチル-5-(4-ピリダジニル)-チアゾール
- 4-メチル-5-(4-ピリダジニル)-2(3H)-チアゾロン
- 4-メチル-5-(3-メチル-4-ピリダジニル)-2(3H)-チアゾロン
- 4-メチル-5-(3-アセチル-4-ピリダジニル)-2(3H)-チアゾロン
- 4-メチル-5-(4-キノリル)-チアゾール
- 4-メチル-5-(4-キノリル)-2(3H)-チアゾロン
- 4-メチル-5-(6-メトキシ-4-キノリル)-2(3H)-チアゾロン
- 2,4-ジメチル-5-(4-ピリジル)-チアゾール
- 2-n-ヘキシル-4-メチル-5-(4-ピリジル)-チアゾール
- 2-アミノ-4-メチル-5-(4-ピリジル)-チアゾール
- 2-メチルアミノ-4-メチル-5-(4-ピリジル)-チアゾール

- 16 -

発物質 6.75gから目的物質が0.2g(収率 2.0%)得られるのに対し、本発明の製造法では出発物質12.5gから目的物質4.0g(収率19.0%)得ることができる。

本発明の製造法で得られる一般式Ⅰの化合物のあるものは心筋収縮力を増大することが以下の薬理試験で判明した。



〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は前記と同じ意味を示す〕

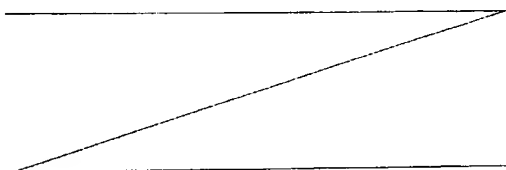
薬理試験

モルモットの左心房標本に対する作用を医薬品開発基礎講座Ⅴ：薬理試験法(中) 534頁(1971年)記載の方法により試験した。即ち、7週令のハートレイ系雄モルモット(体重約350g)を頸部殴打により気絶させ、心臓を摘出し、十分に酸素を通じたクレブス-ヘンゼライト液(塩化ナトリウム 6.92g、塩化カリウム

- 18 -

0.35g、塩化カルシウム 0.28g、硫酸マグネシウム 0.29g、酸性リン酸カリウム 0.16g、炭酸水素ナトリウム 2.1g、グルコース 1.8g に注射用蒸留水を加え、全量を 1000ml としたもの) 中で左心房を取り出した。左心房標本を 30~32℃ のマグナス槽中に懸吊し、等尺性収縮を FD ピックアップと連結したひずみ圧カンプを介し、ペン書きオシログラフで記録した。

電気刺激は、刺激頻度: 0.5cps、刺激時間: 5msec、刺激電圧: 閾値の 20% 増の条件下で通電刺激した。栄養液はクレブス-ヘンビライト液とし、常時 95% 酸素と 5% 二酸化炭素の混合ガスを通気した。各検体の作用は、発生張力の安定する 60~90 分後に試験した。結果は下記第 1 表のとおりであった。



- 19 -

#### 実施例 1

(i) 参考中間化合物: 4-メチル-2(3H)-チアゾロンの製造

水 1.5 l、チオシアン酸カリウム 125g、クロロアセトン 92.5g、炭酸水素ナトリウム 30g をときどき振り混ぜながら 10 日間周囲温度条件下放置した。油状物を汙別し、汙液を 45℃ まで加温後、活性炭 20g を加え 2 時間周囲温度で放置した。活性炭を除去後エーテル抽出し、無色針状晶の題記化合物を 47g (収率 41%) 得た。

融点: 103~104℃

(ii) 中間化合物: 4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-4-ビリジル]-2(3H)-チアゾロンの製造

ビリジン 1.6g を乾燥アセトニトリル 20ml 中に溶かし、氷-水冷却下 2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート 4.68g を滴下し、そのままの温度で 5 分間攪拌した。4-メチル-2(3H)-チアゾロン 2g を固体のまま少しずつ加え、氷-水冷却下で 40 分間、周囲温度で 3.5 時間攪拌した。析

- 21 -

第 1 表 モルモット左心房標本に対する作用

一般式 I の化合物			対応濃度 (モル)	張力増加量 (mg)
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
-OH	-CH <sub>3</sub>	4-ビリジル	10 <sup>-4</sup>	313 ± 13
-OH	-CH <sub>3</sub>	3-メチル-4-ビリジル	10 <sup>-4</sup>	550 ± 52
-OH	-CH <sub>3</sub>	3-クロロ-4-ビリジル	10 <sup>-4</sup>	694 ± 130
-OH	-CH <sub>3</sub>	4-ビリタジニル	10 <sup>-4</sup>	525 ± 155
-OH	-CH <sub>3</sub>	4-キノリル	10 <sup>-4</sup>	672 ± 96

なお、前記薬理試験では、以下の装置等を使用した。マグナス装置 [夏目製作所製]、ペン書きオシログラフ、FD ピックアップ、ひずみ圧カンプ、電気刺激装置 [いずれも日本光電製]。

#### [実施例]

次に本発明の実施例を示して更に詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。又、測定は以下の装置等を使用した。融点 (MP-1 型) [ヤマト科学製]、質量分析 (MS) (H-60 型)・赤外吸収 (IR) (260-10 型) [いずれも日立製作所製]、核磁気共鳴 (NMR) (FX-270) [日本電子製]。

- 20 -

出した結晶を汙取りし、アセトニトリルで洗浄後エタノールから再結晶し無色針状晶の題記化合物を 2g (収率 31%) 得た。

融点: 174~175℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ):

2.06 (3H, s) 4.28 (1H, dd)

4.90 (4H, s+m) 6.95 (2H, d)

9.72 (1H, s)

赤外吸収スペクトル (KBr max (cm<sup>-1</sup>)):

3450, 3200, 3060, 1730, 1680, 1640

(iii) 4-メチル-5-(4-ビリジル)-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-4-ビリジル]-2(3H)-チアゾロン 12.5g とイオウ 7g の混合物をジメチルホルムアミド 87ml 中、140℃ で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を 2 規定塩酸 40~50ml で抽出し、不溶物を汉去した。汉液をクロロホルムで洗浄し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 7~8 とし、析出した黄色沈

- 22 -

殿物を濾取、乾燥後活性炭を用いてエタノールから再結晶し淡黄色結晶の題記化合物を4g (収率61.5%) 得た。

融 点: 269~ 271°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS, δ):

2.25 (3H, s) 7.31 (2H, d)

8.55 (2H, d) 11.6 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3450, 3000, 1670, 1590, 1570

実施例1と同様の処理を行ない実施例2~7の化合物を製造した。

#### 実施例2

(i)中間化合物: 4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-メチル-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル]-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-2(3H)-チアゾロン2.303g、3-メチルピリジン3.90ml、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート5.51mlを用い、白色結晶の題記化合物を1.96g (収率25.5%) 得た。

- 23 -

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3000, 2840, 2680, 1660, 1590

#### 実施例3

(i)中間化合物: 4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル]-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-2(3H)-チアゾロン0.58g、3-クロロピリジン1.14g、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート1.38mlを用い、白色結晶の題記化合物を1.324g (収率65.5%) 得た。

融 点: 181~ 183°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS, δ):

2.11 (3H, s) 4.40 (1H, d)

4.78 ~ 5.11 (3H, m) 6.97 (1H, s)

7.17 (1H, d) 9.89 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3190, 3060, 2880, 1730, 1670, 1640

(ii)4-メチル-5-(3-クロロ-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロンの製造

- 25 -

融 点: 173~ 174°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS, δ):

1.64 (3H, s) 2.08 (3H, s)

4.09 (1H, d) 4.76 ~ 5.01 (3H, m)

6.77 (1H, s) 6.94 (1H, d)

9.61 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3170, 3050, 2880, 1730, 1700, 1650

(iii)4-メチル-5-(3-メチル-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-メチル-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル]-2(3H)-チアゾロン1gとイオウ0.5gを用い、黄色結晶の題記化合物を429mg (収率79.8%) 得た。

融 点: 203.5~ 205°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ):

1.90 (3H, s) 2.26 (3H, s)

7.27 (1H, d) 8.41 (1H, d)

8.51 (1H, s) 11.45 (1H, bs)

- 24 -

4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル]-2(3H)-チアゾロン404mgとイオウ202mgを用い、褐色鱗片状結晶の題記化合物を132mg (収率58.4%) 得た。

融 点: 199~ 200.5°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ):

1.99 (3H, s) 7.50 (1H, d)

8.55 (1H, d) 8.72 (1H, s)

11.63 (1H, bs)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3010, 2840, 2720, 1670, 1620, 1580

#### 実施例4

(i)中間化合物: 4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-シアノ-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル]-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-2(3H)-チアゾロン0.58g、3-シアノピリジン1.06g、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート1.38mlを用い、白色結晶の題記

- 26 -

化合物を1.208g (収率61.2%) 得た。

融 点: 139~ 140℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS, δ):

2.17 (3H, s) 4.53 (1H, d)

4.96 (2H, s) 5.19 (1H, dd)

7.04 (1H, d) 7.69 (1H, s)

10.35 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3150, 3030, 2950, 2870, 2225, 1740, 1650

(n) 4-メチル-5-(3-シアノ -4-ピリジル)-2(3H)-  
チアゾロンの製造

4-メチル -5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-シアノ -1,4-ジヒドロ -4-ピリジル]-2(3H)-チアズロン7.893gとイオウ3.95gを用い、淡褐色針状結晶の題記化合物を1.362g (収率31.3%) 得た。

融 点: 257~ 258℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ):

2.09 (3H, s) 7.60 (1H, d)

8.83 (1H, d) 9.06 (1H, s)

- 27 -

ロンの製造

4-メチル -5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ -4-ピリダジニル]-2(3H)-チアズロン 2.05gとイオウ1.0gを用い、淡黄色結晶の題記化合物を0.2g (収率19%) 得た。

融 点: 245~ 247℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ):

2.31 (3H, s) 7.58 (1H, dd)

9.16 (1H, dd) 9.23 (1H, dd)

11.80 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3000, 2830, 2700, 1670

実施例 6

(i) 中間化合物: 4-メチル -5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-メチル -1,4-ジヒドロ -4-ピリダジニル]-2(3H)-チアズロンの製造

4-メチル-2(3H)-チアズロン 1.15g、3-メチルピリダジン 1.8ml、2,2,2-トリクロロエチル

- 29 -

11.80 (1H, bs)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3010, 2840, 2740, 2220, 1695, 1580

実施例 5

(i) 中間化合物: 4-メチル -5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ -4-ピリダジニル]-2(3H)-チアズロンの製造  
4-メチル-2(3H)-チアズロン 1.15g、ピリダジン1.45ml、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート2.76mlを用い、白色結晶の題記化合物を 2.05g (収率55%) 得た。

融 点: 138~ 140℃

核磁気共鳴スペクトル (CDCI<sub>3</sub>, TMS, δ):

2.10 (3H, s) 4.15 (1H, d)

4.94 (2H, s) 5.05 (1H, dd)

6.90 (1H, s) 7.19 (1H, d)

9.95 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3200, 1750, 1670

(n) 4-メチル-5-(4-ピリダジニル)-2(3H)-チアズ

- 28 -

クロロホルメート2.76mlを用い、淡黄色結晶の題記化合物を 2.19g (収率57%) 得た。

融 点: 85~87℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ):

1.92 (3H, s) 2.01 (3H, s)

4.38 (1H, d) 5.05 (2H, s)

5.17 (1H, dd) 7.15 (1H, d)

11.05 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3200, 1730, 1660

(n) 4-メチル-5-(3-メチル -4-ピリダジニル)-2(3H)-チアズロンの製造

4-メチル -5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-メチル -1,4-ジヒドロ -4-ピリダジニル]-2(3H)-チアズロン 1.75gとイオウ0.9gを用い、淡黄色結晶の題記化合物を 0.44g (収率47%) 得た。

融 点: 248~ 249℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ):

1.94 (3H, s) 2.62 (3H, s)

- 30 -



7.58 (1H, d) 9.11 (1H, d)  
 11.60 (1H, s)  
 赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
 3000, 2840, 2710, 1660

## 実施例 7

(i) 中間化合物: 4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-4-キノリル]-2(3H)-チアゾロンの製造  
 4-メチル-2(3H)-チアゾロン0.115g、キノリン0.258g、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルム0.30mlを用い、黄色結晶の題記化合物を102mg (収率24.4%) 得た。

融点: 120℃以上  
 核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$ ):  
 2.16 (3H, s) 4.78 (1H, d)  
 4.99 (2H, s) 5.44 (1H, dd)  
 7.1~7.6 (4H, m) 8.1~8.4 (1H, m)  
 10.28 (1H, m)  
 赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
 3160, 3030, 2950, 2860, 1730, 1650

- 31 -

キシキノリン1.592g、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルム1.38mlを用い、白色結晶の題記化合物を548mg (収率24.4%) 得た。

融点: 187~189℃  
 核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$ ):  
 2.14 (3H, s) 3.78 (3H, s)  
 4.70 (1H, d) 4.93 (2H, s)  
 5.34 (1H, dd) 6.62 (1H, d)  
 6.85 (1H, dd) 7.21 (1H, d)  
 8.07 (1H, d) 10.06 (1H, s)  
 赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
 3200, 3070, 2950, 2850, 1720, 1650, 1620

(m) 4-メチル-5-(6-メトキシ-4-キノリル)-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-キノリル]-2(3H)-チアゾロン430mg とイオウ215mg を用い、白色結晶の題記化合物を203mg (収率78%) 得た。

融点: 223~224℃

- 33 -

(m) 4-メチル-5-(4-キノリル)-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-4-キノリル]-2(3H)-チアゾロン1.341gとイオウ1.7gを用い、黄白色結晶の題記化合物を0.481g (収率62.1%) 得た。

融点: 237~238.5℃

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS,  $\delta$ ):  
 1.94 (3H, s) 7.53 (1H, d)  
 7.67~8.13 (4H, m) 8.94 (1H, d)  
 11.69 (1H, s)  
 赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
 3000, 2830, 2700, 1680, 1620, 1570

## 実施例 8

(i) 中間化合物: 4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-6-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-キノリル]-2(3H)-チアゾロンの製造  
 4-メチル-2(3H)-チアゾロン0.576g、6-メト

- 32 -

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS,  $\delta$ ):  
 1.97 (3H, s) 3.89 (3H, s)  
 7.28 (1H, d) 7.47 (1H, d)  
 7.47 (1H, dd) 8.01 (1H, d)  
 8.76 (1H, d) 11.62 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
 3140, 3020, 2860, 2720, 1690, 1680, 1620

## 実施例 9

(i) 中間化合物: 4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-ホルミル-1,4-ジヒドロ-4-ビリジル]-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-2(3H)-チアゾロン3.05g、ビリジン-3-アルデヒド5.675gを用い、実施例1(i)と同様の処理をし、エタノールから再結晶し淡黄色結晶の題記化合物を2.342g (収率29.7%) 得た。

融点: 185~186℃

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$ ):  
 2.18 (3H, s) 4.63 (1H, d)

- 34 -

5.03 (2H, s) 5.33 (1H, dd)  
 7.08 (1H, d) 7.90 (1H, s)  
 9.53 (1H, s) 10.21 (1H, s)  
 赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
 3290, 3080, 2970, 2920, 2850, 1740,  
 1670, 1610

(d) 中間化合物: 4-メチル-5-(1H-3-ホルミル-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-ホルミル-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル]-2(3H)-チアゾロン 1.821g と亜鉛末 0.3g を 50% テトラヒドロフラン水溶液 30ml 中に溶かし、6.5時間還流した。この間、2規定塩酸で pH を 3~4 に絶えず調節し、途中で亜鉛末を 1.2g 加えた。冷却後、不溶物を濾去し、2規定水酸化ナトリウム水溶液で pH を 7 にし、酢酸エチルにより抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をメタノールで洗浄し、析出した沈殿を濾別し

- 35 -

度で 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン 245mg を加え、15分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を 2 規定塩酸により抽出し、不溶物を濾去した。濾液をエーテルで洗浄し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、黄白色結晶の題記化合物を 182mg (収率 76.9%) 得た。

融点: 225~226°C

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS,  $\delta$ ):

1.93 (3H, s) 7.51 (1H, d)  
 8.80 (1H, d) 8.97 (1H, s)  
 10.12 (1H, s) 11.70 (1H, b)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2990, 2830, 2700, 1675, 1620, 1595

実施例 10

(i) 中間化合物: 4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-アセチル-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル]-2(3H)-チアゾロンの製造

- 37 -

た。又、洗浄したメタノール溶液を減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (充填剤: ワコゲル C-200、展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 20:1) により分離精製後、上記沈殿とあわせてメタノールから再結晶し、淡黄色針状結晶の題記化合物を 259mg (収率 25.4%) 得た。

融点: 180.5~182.5°C

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS,  $\delta$ ):

1.99 (3H, s) 4.51 (1H, d)  
 4.79 (1H, dd) 6.22 (1H, dd)  
 7.23 (1H, d) 8.95 (1H, bs)  
 9.05 (1H, s) 10.66 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3350, 3180, 3060, 1640, 1630, 1580

(ii) 4-メチル-5-(3-ホルミル-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロンの製造

乾燥アセトニトリル 25ml に 4-メチル-5-(1H-3-ホルミル-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル)-2(3H)-アゾロン 240mg を加えた懸濁溶液に、周囲温

- 36 -

4-メチル-2(3H)-チアゾロン 1.15g、3-アセチルピリジン 2.2ml、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート 2.76ml を用いて、実施例 9 (i) と同様の処理を行ない、白色結晶の題記化合物を 2.27g (収率 48%) 得た。

融点: 170.5~171.5°C

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$ ):

2.25 (3H, s) 2.33 (3H, s)  
 4.66 (1H, d) 4.95 (1H, s)  
 5.30 (1H, dd) 7.05 (1H, d)  
 8.05 (1H, s) 10.00 (1H, s)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3240, 1750, 1680

(iii) 中間化合物: 4-メチル-5-(1H-3-アセチル-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロンの製造

4-メチル-5-[1-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-3-アセチル-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル]-2(3H)-チアゾロン 2.0g と亜鉛末 1.4g を用いて実施例 9 (ii) と同様の処理を行ない、

- 38 -

白色結晶の題記化合物を 0.74g (収率74%) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS,  $\delta$ ):

1.97 (3H, s) 2.07 (3H, s)

4.53 (1H, d) 4.74 (1H, dd)

6.18 (1H, dd) 7.42 (1H, d)

8.56 (1H, s) 10.59 (1H, s)

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3300, 3160, 1660, 1600

例4-メチル-5-(3-アセチル-4-ピリジル)-2(3H)

-チアゾロンの製造

4-メチル-5-(1H-3-アセチル-1,4-ジヒドロ-4-ピリジル)-2(3H)-チアゾロン0.7g、ジシアノベンゾキノン 0.67gを用いて実施例9例と同様の処理を行ない、白色結晶の題記化合物を 0.16g (収率23%) 得た。

融点: 198~199°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS,  $\delta$ ):

1.88 (3H, s) 2.47 (3H, s)

7.45 (1H, d) 8.71 (1H, d)

- 39 -

8.88 (1H, s) 11.51 (1H, s)

赤外吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3000, 2830, 2700, 1690, 1620

[発明の効果]

本発明のチアゾール誘導体の製造法によれば、入手の容易な出発化合物を用い、簡単な操作により収率よくチアゾール誘導体を製造できるので、工業的製造法として優れている。

特許出願人

全薬工業株式会社

特許出願人代理人

山田恒光



特許出願人代理人

三好祥



- 40 -

第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

// A 61 K 31/44

A B P

31/47

31/50

C 07 D 277/00

7330-4C

(C 07 D 417/04

7138-4C

213:00

(C 07 D 277:00)

(C 07 D 417/04

8413-4C

215:00

(C 07 D 277:00)

(C 07 D 417/04

237:00

277:00)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**